

[ARTIKEL REVIEW]

Polimorfisme Genetik dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Syazili Mustofa¹, Caesaria Sinta Zuya², Retno Ariza S Soemarwoto³

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

1. Departemen Biokimia, Biologi Molekuler & Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
2. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
3. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek, Provinsi Lampung

Abstrak

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit umum dan dapat dicegah yang ditandai dengan sumbatan jalan nafas yang bersifat progresif dan persisten. Penyebab sumbatan jalan nafas pada penyakit ini adalah kombinasi dari inflamasi saluran nafas kecil dan destruksi parenkim paru. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) menetapkan tiga kriteria diagnosis untuk penyakit ini, yaitu gejala khas PPOK seperti sesak nafas, batuk kronis, produksi dahak, dengan adanya riwayat paparan yang signifikan dari lingkungan seperti asap rokok dan polutan, dan nilai spirometri *Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1)* / *Forced Vital Capacity (FVC)* kurang dari 70% setelah bronkodilator. Penyakit ini adalah penyakit yang berhubungan dengan genetik. Banyak penelitian yang sudah membuktikan hubungan antara polimorfisme genetik dan PPOK. Ada banyak gen yang berhubungan dengan kejadian PPOK namun yang sudah cukup bukti dan digunakan di klinis sebagai marker kerentanan terhadap PPOK adalah gen SERPINE1. Mutasi pada gen ini menyebabkan defisiensi protein A1AT yang meningkatkan kerentanan seseorang menderita PPOK. Beberapa gen lain berpotensi sebagai kandidat gen yang rentan terhadap PPOK dan berpotensi menjadi marker PPOK, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut lagi misalnya gen ADAM33 yang berhubungan dengan keseimbangan protease antiprotease dan HHIP yang berhubungan dengan perkembangan embrionik paru. Proses determinasi faktor genetik untuk PPOK masih dalam tahap awal sehingga penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengungkap jalur patofisiologi yang terlibat pada kerentanan seseorang pada PPOK.

Kata kunci : Gen ADAM33, Gen HHIP, Gen SERPINE1, Polimorfisme Genetik, PPOK

Gene Polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common and preventable disease that is characterized by a progressive and persistent airway obstruction. The cause of airway obstruction in this disease is a combination of small airway inflammation and pulmonary parenchymal destruction. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) establishes three diagnostic criteria for this disease, namely typical COPD symptoms such as shortness of breath, chronic cough, sputum production, with a history of significant exposure to the environment such as cigarette smoke and pollutants, and Forced spirometry values Expiratory Volume in 1 second (FEV1) / Forced Vital Capacity (FVC) is less than 70% of the predicted value. This disease is a disease related to genetics. Many studies have proven the relationship between genetic polymorphisms and COPD. There are many genes associated with COPD events but those that have enough evidence and are used clinically as markers of susceptibility to COPD are the SERPINE1 gene. Mutations in this gene cause a deficiency of the A1AT protein which increases the susceptibility of a person suffering from COPD. Several other genes have the potential to be candidates for genes that are susceptible to COPD and have the potential to be COPD markers, but further research is needed, for example the ADAM33 gene that is related to the balance of antiprotease proteases and HHIP associated with pulmonary embryonic development. The process of determining genetic factors for COPD is still in its early stages so that further research is needed to uncover the pathophysiological pathways involved in a person's vulnerability to COPD.

Keywords: Gene ADAM33, Gene HHIP, Gene SERPINE1, Polymorphism of genetic, PPOK

Korespondensi : Syazili Mustofa, Alamat : Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, HP 081929345909, syazilimustofa.dr@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit umum dan dapat

dicegah yang ditandai dengan sumbatan jalan nafas yang bersifat progresif dan persisten^{1,2}. Penyebab sumbatan jalan nafas pada penyakit

ini adalah kombinasi dari inflamasi saluran nafas kecil dan destruksi parenkim paru. Penyakit ini diperkirakan menjangkiti lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia dan telah menjadi penyebab kematian nomor 3 di dunia, dan diperkirakan akan menjadi penyebab utama ketiga kematian di dunia pada tahun 2020^{3,4}. Prevalensi di Indonesia menurut Riskesdas 2013 adalah 3,7% atau sekitar 9,2 juta penduduk. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) menetapkan tiga kriteria diagnosis untuk penyakit ini, yaitu gejala khas PPOK seperti sesak nafas, batuk kronis, produksi dahak, dan dengan adanya riwayat paparan yang signifikan dari lingkungan seperti asap rokok dan polutan, dan nilai spirometri *Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1)/ Forced Vital Capacity (FVC)* kurang dari 70% setelah bronkodilator. Penyakit ini memiliki setidaknya dua fenotipe yaitu emfisema dan bronkitis kronis. Faktor lingkungan dan genetik terlibat dalam patogenesis dan perkembangan penyakit ini⁵.

Penyakit ini terjadi akibat interaksi antara paparan zat berbahaya dari lingkungan dan keadaan genetik seseorang. Merokok adalah faktor lingkungan utama yang dapat menyebabkan timbulnya PPOK. Paparan dari lingkungan lainnya yang dapat menyebabkan PPOK misalnya asap pembakaran biomassa dan polusi udara. Asap rokok akan menimbulkan inflamasi kronis, stress oksidatif dan ketidakseimbangan aktivitas protease-antiprotease yang akan menyebabkan kerusakan parenkim paru. Kerusakan parenkim paru yang berlanjut akan mengakibatkan *remodelling* dan fibrosis jaringan paru. Namun, tidak semua perokok akan berlanjut menjadi menderit PPOK, hanya sekitar 20% perokok yang akan menderit PPOK. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor lingkungan bukanlah satu-satunya faktor yang berperan. Namun, faktor genetik juga memainkan peranan penting pada penyakit ini⁶.

Polimorfisme genetik adalah faktor yang sangat mempengaruhi perkembangan dan progresi PPOK. Polimorfisme genetik adalah terdapatnya dua atau lebih alel pada bagian tertentu kromosom yang kejadiannya relative sering pada suatu populasi (>1%). Polimorfisme genetik yang telah

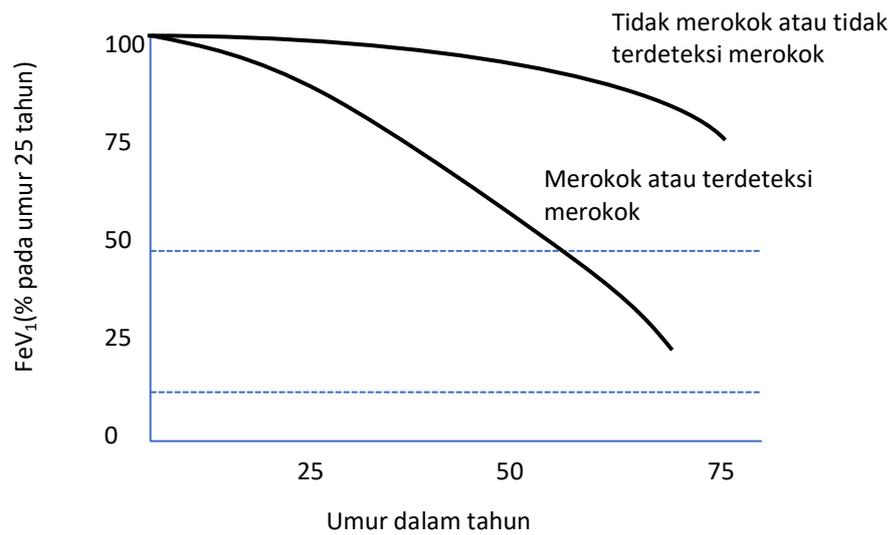
didokumentasikan dengan baik untuk penyakit PPOK adalah polimorfisme gen SERPINE1 yang mengakibatkan defisiensi berat dari alpha-1 antitrypsin⁷. Protein ini adalah inhibitor utama enzim serin protease. Kekurangan protein ini dan paparan lingkungan akan menimbulkan peningkatan risiko seseorang untuk menderit PPOK. Gen-gen lain yang marak diteliti dan mempunyai kecenderungan berhubungan dengan kejadian PPOK misalnya gen yang mengkode ADAM33 dan gen yang mengkode hedgehog interacting protein (HHIP), dan berbagai gen lainnya⁸. Namun, peran gen-gen ini masih belum jelas apakah berhubungan secara langsung dengan PPOK atau hanya merupakan gen penanda untuk risiko PPOK. Masih perlu banyak penelitian mengenai gen-gen lain yang berhubungan atau polimorfismenya menyebabkan PPOK⁹.

ISI

Penyakit Paru Obstruktif Kronis adalah penyakit yang ditandai dengan limitasi aliran udara yang bersifat progresif dan irreversibel. Asap rokok adalah etiologi utama penyakit ini. Terdapat hubungan yang sangat kuat antara riwayat merokok, dengan keterbatasan saluran nafas berat pada penyakit PPOK, merokok menurunkan fungsi paru bahkan sejak anak-anak¹⁰. Rata-rata penurunan FEV1 pada perokok lebih cepat (60ml/tahun) dibandingkan dengan orang yang tidak merokok (30ml/tahun). Namun perokok yang berkembang menjadi penderit PPOK memiliki penurunan rata-rata FEV1 >60ml/tahun dan hanya 20% dari perokok yang akan berkembang menjadi PPOK¹¹.

Dibawah ini disajikan dalam gambar 1 Mengenai pandangan tradisional dari Fletcher dan Peto, studi cohort yang dilakukan kepada 792 pekerja laki – laki selama 8 tahun periode *follow-up*, pengukuran FEV₁ setiap 6 bulan, terlihat bahwa fungsi paru menurun secara perlahan di tahap awal PPOK dan bertambah menurun karena perkembangan penyakitnya¹²

Gambar 1. Grafik Perbandingan FEV1 Antara Perokok dan Bukan Perokok (Fletcher,2015)



Penyakit ini adalah penyakit yang berhubungan dengan genetik. Ditemukan banyak variasi pada individu yang rentan terhadap penurunan fungsi paru akibat merokok¹³. Banyak sekali penelitian yang menjelaskan patofisiologi PPOK dari aspek kerentanan genetik. Penelitian-penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen yang

mejadikan seseorang rentan menderita PPOK. Hal ini penting karena dengan memahami mekanisme ini kita dapat mengintervensi PPOK pada tahap pencegahan, deteksi dini, dan terapi awal. Pada tulisan ini kami mencoba meringkas beberapa gen yang polimorfismenya berhubungan dengan PPOK. Beberapa gen yang berhubungan dengan PPOK dapat dilihat pada tabel 1 :

Tabel 1. Polimorfisme gen yang berhubungan dengan PPOK

Nama Gen	Lokasi Gen	Peran dalam patofisiologi PPOK	Nomor idientittas snp (<i>single nucleotide polymorphisme</i>)	Populasi yang diteliti
SERPINE1	7q22	Inhibitor dari berbagai protease dan peptidase. Perlindungan paru terhadap inflamasi akibat infeksi dan inhalasi zat berbahaya ^{14,7}	rs8004738 rs17751769 rs709932 rs11832	Eropa Han Tiongkok Mesir Polandia
SERPINE2	2q36.1	Inhibitor dari berbagai protease dan peptidase ^{14,7}	rs975278 rs16865421	Eropa Asia Han Tiongkok Uighur
ADAM33	20p13	Peningkatan aktifitas protease dan hiperesposivitas bronkial ¹⁵ .	rs2280090 rs2280091 rs612709 rs543749 rs3918396	Thailand Eropa Han Tiongkok, Mongolia India Kashmir
HHIP	4q31.21	Regulator jalur pensinyalan Hedgehog, perkembangan paru embrio dan pematangan epitel saluran napas ¹⁶ .	rs13141641 rs13118928 rs1828591	Han Tiongkok Mongolia Caucasian
Glutathione synthetase	20q11.22	Perlindungan sel dari kerusakan oksidatif oleh radikal bebas, detoksifikasi xenobiotik, dan transport membran ¹⁷	rs121909307 rs121909308 rs121909309 rs28936396	Caucasian Asia India utara

			rs75863437 rs28938472 rs1555889738	
SOX5	12p12.1	Perkembangan dan perbaikan paru ¹⁸	rs11046966	Han Tiongkok
TNS1	2q35	Peningkatan obstruksi jalan napas dengan meningkatkan kontraktilitas di otot polos saluran napas. ¹⁹	rs2571445	Jepang
NKX2-1	14q13.3	Berhubungan dengan metaplasia mukosa dengan dan terlibat dalam metaplasia sel goblet ²⁰	rs114132812 rs115067260	Jepang
TGFB2	1q41	Berhubungan dengan ekspresi faktor pertumbuhan jaringan ikat dan aktifitas makrofag alveolar ²¹	rs4846480	Han Tiongkok
PTCH1	9q22.32	Peran masih belum jelas namun regulasinya meningkat pada epitel saluran napas pasien PPOK dan mungkin juga meningkatkan regulasi mukus ²²	rs357523	Han Tiongkok
CELSR1	22q13.31	Terlibat dalam perkembangan paru janin dan mungkin juga berhubungan dengan peningkatan kerentanan PPOK pada wanita ²³	rs9615358	Han Tiongkok Afrika Amerika
RARB	3p24.2	Berhubungan dengan regenerasi paru dewasa ²⁴	rs1529672	Inggris Asia
CD147	19p13.3	Peningkatan ekspresi CD147 dalam PPOK terlihat pada peningkatan pelepasan dari sel ephitelial bronkial, yang merupakan salah satu sumber utama CD147. CD147 mengatur ekspresi MMP-9 dalam PPOK ²⁵	rs8192288	Tiongkok
MMP 1/2/3/7/9/12/14	11q22.2	MMP berperan dalam aktivitas proteolitik pada matriks dinding alveolar. ²⁶	rs652438, rs2276109	Uighur Tiongkok
TIMP 1/2/3	Xp11.3	Proses destruksi jaringan yang terkait dengan penyakit paru-paru kronis termasuk PPOK ²⁷	rs6609533	Caucasian Czech Tiongkok

Alpha-1 antitrypsin atau α 1-antitrypsin (A1AT, α 1AT, A1A, atau AAT) adalah protein dari superfamili serpin. Protein ini hasil transkripsi dan translasi dari gen SERPINA1 pada populasi Eropa yang terletak pada 7q22 kromosom manusia. Protein ini adalah protease inhibitor yang menghambat berbagai protease misalnya tripsin, sehingga protein ini melindungi jaringan paru dari aktivitas enzim protease yang dilepaskan sel inflamasi terutama neutrophil elastase. Kadar normal dalam darah 0,9-2,3 g / L. Konsentrasinya dapat meningkat pada peradangan akut. Penyakit Paru Obstruktif Kronis dapat terjadi pada individu yang darahnya mengandung A1AT dalam jumlah yang tidak memadai atau A1AT yang cacat secara fungsional (seperti defisiensi antitripsin

alfa-1). Akibat defisiensi tersebut terjadi peningkatan aktivitas elastasi neutrophil yang memecah elastin sehingga akan menurunkan elastisitas paru. Hal ini mengakibatkan komplikasi pernapasan seperti PPOK pada orang dewasa²⁸. Kekurangan antitripsin alfa-1 terjadi di seluruh dunia, tetapi prevalensinya bervariasi berdasarkan populasi. Gangguan ini mempengaruhi sekitar 1 dari 1.500 hingga 3.500 individu dengan keturunan Eropa, kelainan ini tidak biasa pada orang keturunan Asia²⁹. Kelainan genetik yang menyebabkan defisiensi A1AT saat ini telah digunakan sebagai penanda genetik bagi penyakit PPOK. Defisiensi A1AT adalah kondisi herediter yang jarang yang memicu penurunan kadar A1AT di sirkulasi darah. Hal ini dapat menyebabkan penyakit serius paru dan atau hati pada anak dan dewasa. Penggunaannya sebagai alat pendeteksi dini dan biomarker untuk memprediksi penyakit paru dan hepar sangat membantu mengurangi morbiditas dan

mortalitas pasien³⁰. Polimorfisme gen SERPINA1 yang berhubungan dengan PPOK adalah rs8004738 rs177517699³¹. Adapun beberapa gen yang berpotensi sebagai kandidat yang berhubungan dengan kerentanan PPOK adalah ADAM33 dan HHIP.

Gen ADAM33 (ADAM Metallopeptidase Domain 33) telah diketahui sebagai gen yang rentan untuk PPOK. Protein ADAM33 adalah molekul yang kompleks, yang merupakan metaloprotease yang tergantung zink dan diproduksi oleh sel mesenkim, sel otot polos, dan fibroblast. Protein ini sangat berperan dalam adhesi sel, fusi, pensinyalan, dan proteolisis. Selain itu protein ADAM33 juga menyebabkan angiogenesis dan juga berperan dalam proses *remodelling* paru³². Protein ini juga dapat menstimulasi pelepasan faktor pertumbuhan dan sitokin serta memicu sel inflamasi untuk masuk ke jaringan saluran napas³³. Gen ADAM33 terletak pada posisi 20p13 di kromosom manusia. Studi genetik pertama yang melaporkan hubungan polimorfisme gen ADAM33 dengan PPOK dilakukan di EROPA oleh Bukvic *et al*³⁴. Kemudian dilaporkan pula gen ini berhubungan dengan PPOK pada populasi Asia seperti populasi India, Tiongkok, dan Mongolia. Polimorfisme gen ADAM33 berhubungan dengan percepatan penurunan fungsi paru, dan mortalitas tinggi PPOK³⁵. Adapun snp gen ADAM33 yang berhubungan dengan PPOK pada populasi asia adalah rs2280090, rs2280091, rs612709³⁶.

Protein HHIP dikode oleh gen yang terletak pada 4q31 dan berpartisipasi dalam serangkaian jalur pensinyalan yang mencakup organogenesis paru dan respons terhadap cedera paru-paru dalam menanggapi gangguan yang disebabkan oleh merokok³⁷. Beberapa penelitian telah dilakukan dalam upaya untuk mengungkapk peran gen HHIP terhadap kerentanan terhadap PPOK.

Hedgehog Interacting Protein (HHIP) adalah protein yang dikonservasi secara evolusioner, yang merupakan morfogen penting untuk berbagai proses perkembangan, termasuk pola anteroposterior tungkai dan regulasi asimetri kiri-kanan dalam perkembangan embrionik, beberapa reseptor permukaan sel bertanggung jawab untuk

mentransduksi dan atau mengatur sinyal Hedgehog³⁸.

Hubungan Polimorfisme gen HHIP dan PPOK banyak diteliti di Eropa dan Asia³⁹. Genome wide association studies (GWAs) telah mengidentifikasi banyak sekali nucleotide polymorphisms (SNPs) tunggal pada SNP's yang berhubungan dengan PPOK. Penelitian di Eropa menunjukkan bahwa SNP rs1828 dan rs13118928 berhubungan dengan resiko PPOK pada ras Caucasian⁴⁰. Di Asia gen HHIP SNP rs10519717 dikaitkan dengan keparahan PPOK⁴¹. Penelitian yang dilakukan Zhou *et al* pada 315 subjek dengan PPOK dan 330 sebagai control subjek yang merokok didapatkan hasil bahwa SNP rs13118928 yang terdapat didalam gen HHIP diasosiasikan kuat dengan penyakit PPOK⁴². Sedangkan rs10519717 berhubungan dengan kerentanan PPOK pada bangsa Mongolia. Multiple intergenic single-nucleotide polymorphisms (SNPs) dekat hedgehog interacting protein (HHIP) pada kromosom 4q31 diasosiasikan kuat dengan fungsi paru pada level menengah sampai parah pada PPOK⁴³.

RINGKASAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit umum dan dapat dicegah yang ditandai dengan sumbatan jalan nafas yang bersifat progresif dan persisten. Penyakit ini adalah penyakit yang memerlukan perhatian khusus kaena banyak orang yang menderita penyakit ini di seluruh dunia dan diperkirakan akan menjadi penyebab utama ketiga kematian di dunia pada tahun 2020. Penyebab utama PPOK adalah asap rokok, tetapi tidak semua perokok akan berkembang menjadi penderita PPOK. Hal ini menegaskan bahwa PPOK adalah penyakit yang terjadi akibat interaksi antara paparan lingkungan dan keadaan genetik seseorang. Banyak penelitian yang sudah membuktikan hubungan antara polimorfisme genetik dan PPOK. Ada banyak gen yang berhubungan dengan kejadian PPOK namun yang sudah cukup bukti dan digunakan di klinis sebagai marker kerentanan terhadap PPOK adalah gen SERPINE1. Mutasi pada gen ini menyebabkan defisiensi A1AT yang meningkatkan kerentanan seseorang menderita PPOK. Beberapa gen lain berpotensi sebagai kandidat gen yang rentan

terhadap PPOK namun beberapa gen lain juga berpotensi menjadi marker PPOK, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut lagi misalnya gen ADAM33 yang berhubungan dengan keseimbangan protease antiprotease dan HHIP yang berhubungan dengan perkembangan embrionik paru.

SIMPULAN

Patogenesis PPOK melibatkan beberapa faktor. Faktor utama adalah paparan lingkungan berupa asap rokok, sedangkan faktor lain yang berperan adalah kondisi genetik seseorang. Penelitian tentang poolimorfisme genetik pada penyakit ini merupakan hal yang penting karena berhubungan dengan pencegahan dan tatalaksana penyakit ini sejak dini. Proses determinasi genetik PPOK masih dalam tahap awal sehingga penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengungkap jalur patofisiologi yang terlibat dalam perkembangan PPOK. Mengingat faktor genetic juga berhubungan dengan ras/suku bangsa sangat perlu dilakukan penelitian mengenai polimorfisme genetik dan PPOK di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
2. Pruetz WM, Smith H, Ellis C. Factors associated with emergency department admission in COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med Conf Am Thorac Soc Int Conf ATS*. 2018.
3. Garvey C. Recent updates in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med*. 2016;128(2):231-238. doi:10.1080/00325481.2016.1118352
4. Berndt A, Leme AS, Shapiro SD. Emerging genetics of COPD. *EMBO Mol Med*. 2012. doi:10.1002/emmm.201100627
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. In: Jakarta; 2013. http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil_Riskesdas_2013. Accessed November 24, 2018.
6. Hobbs BD, Hersh CP. Integrative genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.086
7. Staso P. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: *Chronic Disease and Disability: The Pediatric Lung*. ; 2018. doi:10.5005/jp/books/12854_172
8. Tripathi P, Awasthi S, Gao P. ADAM metallopeptidase domain 33 (ADAM33): A promising target for asthma. *Mediators Inflamm*. 2014. doi:10.1155/2014/572025
9. Qiu W, Cho MH, Riley JH, et al. Genetics of sputum gene expression in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2011. doi:10.1371/journal.pone.0024395
10. Soemarwoto RA, Mustofa S, Rusmini H, Sinaga F, Fadhila N. The effects of Active and passive smoking to predicted peak expiratory flow rate and oxygene saturation among indonesian primary school children (Aged 10–13 Years) In Bandar Lampung, Indonesia. *Chest*. 2019. doi:10.1016/j.chest.2019.08.1010
11. Reilly JJ. COPD and declining FEV1 - Time to divide and conquer? *N Engl J Med*. 2008. doi:10.1056/NEJMe0807387
12. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977. doi:10.1136/bmj.1.6077.1645
13. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, et al. The COPD genetic association compendium: A comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet*. 2009. doi:10.1093/hmg/ddp519
14. Cha SI, Kang HG, Choi JE, et al. SERPINE2 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2009. doi:10.3346/jkms.2009.24.6.1119

15. Reijmerink NE, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Smoke exposure interacts with ADAM33 polymorphisms in the development of lung function and hyperresponsiveness. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.01939.x
16. Lao T, Jiang Z, Yun J, et al. Hhip haploinsufficiency sensitizes mice to age-related emphysema. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016. doi:10.1073/pnas.1602342113
17. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2013. doi:10.1016/j.bbagen.2012.09.008
18. Chen X, Fu Y, Xu H, et al. SOX5 predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma and promotes tumor metastasis through epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2018. doi:10.18632/oncotarget.22443
19. Bernau K, Torr EE, Evans MD, Aoki JK, Ngam CR, Sandbo N. Tensin 1 is essential for myofibroblast differentiation and extracellular matrix formation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017. doi:10.1165/rcmb.2016-0104OC
20. Tsao PN, Wei SC, Wu MF, et al. Notch signaling prevents mucous metaplasia in mouse conducting airways during postnatal development. *Development*. 2011. doi:10.1242/dev.063727
21. Di Stefano A, Sangiorgi C, Gnemmi I, et al. TGF- β Signaling Pathways in Different Compartments of the Lower Airways of Patients With Stable COPD. *Chest*. 2018. doi:10.1016/j.chest.2017.12.017
22. Cohen M, Kicheva A, Ribeiro A, et al. Ptch1 and Gli regulate Shh signalling dynamics via multiple mechanisms. *Nat Commun*. 2015. doi:10.1038/ncomms7709
23. Hardin M, Cho MH, Sharma S, et al. Sex-based genetic association study identifies *celsr1* as a possible chronic obstructive pulmonary disease risk locus among women. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017. doi:10.1165/rcmb.2016-0172OC
24. Hind M, Gilthorpe Å, Stinchcombe S, Maden M. Retinoid induction of alveolar regeneration: From mice to man? *Thorax*. 2009. doi:10.1136/thx.2008.105437
25. Jouneau S, Khorasani N, De Souza P, et al. EMMPRIN (CD147) regulation of MMP-9 in bronchial epithelial cells in COPD. *Respirology*. 2011. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.01960.x
26. Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J*. 2012. doi:10.1183/09031936.00121611
27. Li Y, Lu Y, Zhao Z, et al. Relationships of MMP-9 and timp-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2016;21(1). doi:10.4103/1735-1995.178737
28. Enna SJ, Bylund DB. Alpha 1 antitrypsin. In: *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. ; 2011. doi:10.1016/B978-008055232-3.63455-5
29. Denden S, Chibani J, Khelil A. Origins and spreads of Alpha 1 antitrypsin variants in world human populations: a synthetic review. *Int J Mod Anthropol*. 2012. doi:10.4314/ijma.v1i5.3
30. Vestbo J, Agusti A, Wouters EFM, et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):1022-1030. doi:10.1164/rccm.201311-2006PP
31. Deng X, Yuan CH, Chang D. Interactions between single nucleotide polymorphism of SERPINA1 gene and smoking in association with COPD: A case-control study. *Int J COPD*. 2017. doi:10.2147/COPD.S116313
32. Sadeghnejad A, Ohar JA, Zheng SL, et al. Adam33 polymorphisms are associated with COPD and lung function in long-term tobacco smokers. *Respir Res*. 2009. doi:10.1186/1465-9921-10-21
33. Paulissen G, Rocks N, Gueders MM, et al. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. *Respir Res*. 2009. doi:10.1186/1465-9921-10-127

34. Bukvic BK, Blekic M, Simpson A, et al. Asthma severity, polymorphisms in 20p13 and their interaction with tobacco smoke exposure. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013. doi:10.1111/pai.12019
35. Yuan C, Chang D, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2017. doi:10.2147/COPD.S134161
36. Zhou DC, Zhou CF, Toloo S, Shen T, Tong SL, Zhu QX. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene polymorphisms with the risk of COPD: an updated meta-analysis of 2,644 cases and 4,804 controls. *Mol Biol Rep.* 2015. doi:10.1007/s11033-014-3782-5
37. Young RP, Whittington CF, Hopkins RJ, et al. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer. *Eur Respir J.* 2010. doi:10.1183/09031936.00033310
38. Lao T, Glass K, Qiu W, et al. Haploinsufficiency of Hedgehog interacting protein causes increased emphysema induced by cigarette smoke through network rewiring. *Genome Med.* 2015. doi:10.1186/s13073-015-0137-3
39. Van Durme YMTA, Eijgelsheim M, Joos GF, et al. Hedgehog-interacting protein is a COPD susceptibility gene: The Rotterdam study. *Eur Respir J.* 2010. doi:10.1183/09031936.00129509
40. Lamontagne M, Couture C, Postma DS, et al. Refining Susceptibility Loci of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung eqtls. *PLoS One.* 2013. doi:10.1371/journal.pone.0070220
41. Wang B, Zhou H, Yang J, et al. Association of HHIP polymorphisms with COPD and COPD-related phenotypes in a Chinese Han population. *Gene.* 2013. doi:10.1016/j.gene.2013.08.069
42. Zhou X, Baron RM, Hardin M, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet.* 2012;21(6):1325-1335. doi:10.1093/hmg/ddr569
43. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *Int J COPD.* 2012. doi:10.2147/COPD.S35294

